



⑮ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 101 09 021 A 1**

⑤ Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**C 07 D 473/04**  
A 61 K 31/52  
C 07 D 295/12

⑳ Aktenzeichen: 101 09 021.8  
㉔ Anmeldetag: 24. 2. 2001  
㉕ Offenlegungstag: 5. 9. 2002

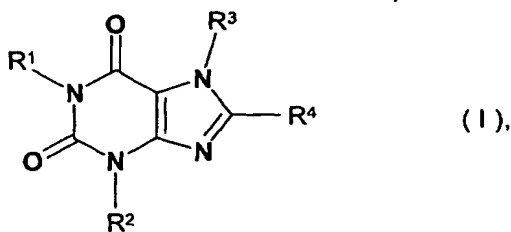
**DE 101 09 021 A 1**

⑦① Anmelder:  
Boehringer Ingelheim Pharma KG, 55218  
Ingelheim, DE

⑦② Erfinder:  
Himmelsbach, Frank, Dipl.-Chem. Dr., 88441  
Mittelbiberach, DE; Mark, Michael, Dr., 88400  
Biberach, DE

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

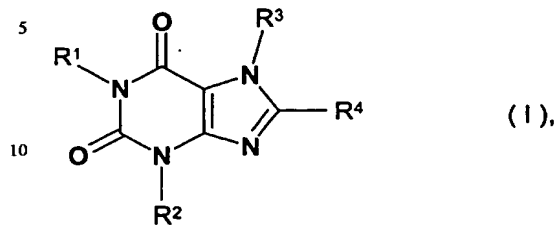
- ⑤④ Xanthinderivate, deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel  
⑤⑦ Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Xanthine der allgemeinen Formel



in der R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidyl-peptidase-IV (DPP-IV).

**DE 101 09 021 A 1**

[0001] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte Xanthine der allgemeinen Formel



15 deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), deren Herstellung, deren Verwendung zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen, die in Zusammenhang mit einer erhöhten DPP-IV Aktivität stehen oder die durch Reduktion der DPP-IV Aktivität verhindert oder gemildert werden können, insbesondere von Diabetes mellitus Typ I oder Typ II, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon enthaltenden Arzneimittel sowie Verfahren zu deren Herstellung.

[0002] In der obigen Formel I bedeuten

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom,

eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

25 eine durch eine Gruppe R<sub>a</sub> substituierte geradkettige oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, wobei R<sub>a</sub> eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Cyano-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonylgruppe bedeutet,

eine durch eine Gruppe R<sub>b</sub> substituierte geradkettige oder verzweigte C<sub>2-6</sub>-Alkylgruppe, wobei

30 R<sub>b</sub> durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist und R<sub>b</sub> eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Methylpiperazin-1-yl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylgruppe bedeutet,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylgruppe,

oder eine C<sub>3-4</sub>-Alkenyl- oder C<sub>3-4</sub>-Alkynylgruppe, wobei die Mehrfachbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom

35 vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom,

eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

eine durch eine Gruppe R<sub>a</sub> substituierte geradkettige oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, wobei

40 R<sub>a</sub> eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Cyano-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonylgruppe bedeutet,

eine durch eine Gruppe R<sub>b</sub> substituierte geradkettige oder verzweigte C<sub>2-6</sub>-Alkylgruppe, wobei

45 R<sub>b</sub> durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist und R<sub>b</sub> eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Methylpiperazin-1-yl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylgruppe bedeutet,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylgruppe,

oder eine C<sub>3-4</sub>-Alkenyl- oder C<sub>3-4</sub>-Alkynylgruppe, wobei die Mehrfachbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,

R<sup>3</sup> eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

50 eine durch eine Gruppe R<sub>c</sub> substituierte geradkettige oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, wobei

R<sub>c</sub> eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte C<sub>5-7</sub>-Cycloalkenylgruppe,

eine gegebenenfalls wie unten definiert substituierte Phenylgruppe oder

55 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methyl- oder Ethylgruppen substituierte Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe bedeutet,

eine geradkettige oder verzweigte C<sub>3-8</sub>-Alkenylgruppe, in der die Doppelbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,

60 eine durch ein Chlor- oder Bromatom, eine Phenyl- oder Trifluormethylgruppe substituierte geradkettige oder verzweigte C<sub>3-6</sub>-Alkenylgruppe, in der die Doppelbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,

oder eine geradkettige oder verzweigte C<sub>3-6</sub>-Alkynylgruppe, in der die Dreifachbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,

R<sup>4</sup> eine Azetidin-1-yl- oder Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine R<sub>e</sub>NR<sub>d</sub>-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei

65 R<sub>e</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe und

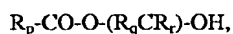
R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, eine R<sub>f</sub>-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe oder eine R<sub>g</sub>-C<sub>2-3</sub>-alkylgruppe bedeutet, wobei

R<sub>f</sub> eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbo-

nyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 2-Cyanpyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 2-Carboxypyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 2-Methoxycarbonylpyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 2-Ethoxycarbonylpyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 2-Aminocarbonylpyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 4-Cyanthiazolidin-3-yl-carbonyl-, 4-Carboxythiazolidin-3-yl-carbonyl-, 4-Methoxycarbonylthiazolidin-3-yl-carbonyl-, 4-Ethoxycarbonylthiazolidin-3-yl-carbonyl-, 4-Aminocarbonylthiazolidin-3-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, Morpholin-4-yl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-, 4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl- oder 4-Ethyl-piperazin-1-yl-carbonylgruppe bedeutet und  $R_g$ , das mindestens durch zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom der  $R_eNR_d$ -Gruppe getrennt ist, eine Hydroxy-, Methoxy- oder Ethoxygruppe bedeutet, eine Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine  $R_eNR_d$ -Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei  $R_e$  und  $R_d$  wie vorstehend erwähnt definiert sind, eine in 3-Stellung durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituierte Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst der Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe durch eine geradkettige Alkylbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind, eine durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituierte  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe, eine im Cycloalkylteil durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituierte  $C_{3-7}$ -Cycloalkylamino- oder N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- $C_{3-7}$ -cycloalkylaminogruppe, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Phenylgruppen unabhängig voneinander durch  $R_h$  mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und  $R_h$  ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine Trifluormethyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppe darstellt, deren Isomere und deren Salze.

[0003] Die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen können durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein, desweiteren können die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein. Derartige Gruppen werden beispielsweise in der WO 98/46576 und von N. M. Nielsen et al. in International Journal of Pharmaceutics 39, 75-85 (1987) beschrieben.

[0004] Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein  $C_{1-6}$ -Alkanol, ein Phenyl- $C_{1-3}$ -alkanol, ein  $C_{3-9}$ -Cycloalkanol, wobei ein  $C_{5-8}$ -Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann, ein  $C_{5-8}$ -Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkoxy-carbonyl- oder  $C_{2-6}$ -Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann, ein  $C_{4-7}$ -Cycloalkenol, ein  $C_{3-5}$ -Alkenol, ein Phenyl- $C_{3-5}$ -alkenol, ein  $C_{3-5}$ -Alkinol oder Phenyl- $C_{3-5}$ -alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzofuranol oder ein Alkohol der Formel



in dem

$R_p$  eine  $C_{1-8}$ -Alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl-,  $C_{1-8}$ -Alkyloxy-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyloxy-, Phenyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe,  $R_q$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und  $R_r$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe darstellen, unter einer unter physiologischen Bedingungen negativ geladenen Gruppe wie eine Tetrazol-5-yl-, Phenylcarbonylaminocarbonyl-, Trifluormethylcarbonylaminocarbonyl-,  $C_{1-6}$ -Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminocarbonyl-, Benzylsulfonylaminocarbonyl-, Trifluormethylsulfonylaminocarbonyl-,  $C_{1-6}$ -Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminocarbonyl-, Benzylsulfonylaminocarbonyl- oder Perfluor- $C_{1-6}$ -alkylsulfonylaminocarbonylgruppe und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylcarbonylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine Pyridinoylgruppe oder eine  $C_{1-16}$ -Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine 3,3,3-Trichlorpropionyl- oder Allyloxycarbonylgruppe, eine  $C_{1-16}$ -Alkoxy-carbonyl- oder  $C_{1-16}$ -Alkylcarbonyloxygruppe, in denen Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluor- oder Chloratome ersetzt sein können, wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl-, Hexadecyloxycarbonyl-, Methylcarbonyloxy-, Ethylcarbonyloxy-, 2,2,2-Trichlorethylcarbonyloxy-, Propylcarbonyloxy-, Isopropylcarbonyloxy-, Butylcarbonyloxy-, tert. Butylcarbonyloxy-, Pentylcarbonyloxy-, Hexylcarbonyloxy-, Octylcarbonyloxy-, Nonylcarbonyloxy-, Decylcarbonyloxy-, Undecylcarbonyloxy-, Dodecylcarbonyloxy- oder Hexadecylcarbonyloxygruppe, eine Phenyl- $C_{1-6}$ -alkoxy-carbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine 3-Amino-propionylgruppe,

in der die Aminogruppe durch C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>2-4</sub>-alkoxycarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkoxycarbonyl-, R<sub>p</sub>-CO-O-(R<sub>q</sub>CR<sub>r</sub>)-O-CO-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-CO-NH-(R<sub>q</sub>CR<sub>r</sub>)-O-CO- oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl-CO-O-(R<sub>q</sub>CR<sub>r</sub>)-O-CO-Gruppe, in denen R<sub>p</sub> bis R<sub>r</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 5 R<sub>s</sub> und R<sub>t</sub>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen darstellen, zu verstehen.

[0005] Desweiteren schließen die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

- 10 [0006] Für R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> kommt beispielsweise jeweils die Bedeutung eines Wasserstoffatoms, einer Methyl-, Ethyl-, Propyl-, 2-Propyl-, Butyl-, 2-Butyl-, 2-Methylpropyl-, 2-Propen-1-yl-, 2-Propin-1-yl-, Cyclopropylmethyl-, Benzyl-, 2-Phenylethyl-, 3-Phenylpropyl-, 2-Hydroxyethyl-, 2-Methoxyethyl-, 2-Ethoxyethyl-, 2-(Dimethylamino)ethyl-, 2-(Diethylamino)ethyl-, 2-(Pyrrolidino)ethyl-, 2-(Piperidino)ethyl-, 2-(Morpholino)ethyl-, 2-(Piperazino)ethyl-, 2-(4-Methylpiperazino)ethyl-, 3-Hydroxypropyl-, 3-Methoxypropyl-, 3-Ethoxypropyl-, 3-(Dimethylamino)propyl-, 3-(Diethylamino)propyl-, 3-(Pyrrolidino)propyl-, 3-(Piperidino)propyl-, 3-(Morpholino)propyl-, 3-(Piperazino)propyl-, 3-(4-Methylpiperazino)propyl-, Carboxymethyl-, (Methoxycarbonyl)methyl-, (Ethoxycarbonyl)methyl-, 2-Carboxyethyl-, 2-(Methoxycarbonyl)ethyl-, 2-(Ethoxycarbonyl)ethyl-, 3-Carboxypropyl-, 3-(Methoxycarbonyl)propyl-, 3-(Ethoxycarbonyl)propyl-, (Aminocarbonyl)methyl-, (Methylaminocarbonyl)methyl-, (Dimethylaminocarbonyl)methyl-, (Pyrrolidinocarbonyl)methyl-, (Piperidinocarbonyl)methyl-, (Morpholinocarbonyl)methyl-, 2-(Aminocarbonyl)ethyl-, 2-(Methylaminocarbonyl)ethyl-, 2-(Dimethylaminocarbonyl)ethyl-, 2-(Pyrrolidinocarbonyl)ethyl-, 2-(Piperidinocarbonyl)ethyl-, 2-(Morpholinocarbonyl)ethyl-, Cyanmethyl- oder 2-Cyanethylgruppe in Betracht.

- [0007] Für R<sup>3</sup> kommt beispielsweise die Bedeutung einer Methyl-, Ethyl-, Propyl-, 2-Propyl-, Butyl-, 2-Butyl-, 2-Methylpropyl-, Pentyl-, 2-Methylbutyl-, 3-Methylbutyl-, 2,2-Dimethylpropyl-, Cyclopropylmethyl-, (1-Methylcyclopropyl)methyl-, (2-Methylcyclopropyl)-methyl-, Cyclobutylmethyl-, Cyclopentylmethyl-, Cyclohexylmethyl-, 2-(Cyclopropyl)-ethyl-, 2-Propen-1-yl-, 2-Methyl-2-propen-1-yl-, 3-Phenyl-2-propen-1-yl-, 2-Buten-1-yl-, 4,4,4-Trifluor-2-buten-1-yl-, 3-Buten-1-yl-, 2-Chlor-2-buten-1-yl-, 2-Brom-2-buten-1-yl-, 3-Chlor-2-buten-1-yl-, 3-Brom-2-buten-1-yl-, 2-Methyl-2-buten-1-yl-, 3-Methyl-2-buten-1-yl-, 2,3-Dimethyl-2-buten-1-yl-, 3-Trifluormethyl-2-buten-1-yl-, 3-Methyl-3-buten-1-yl-, 1-Cyclopenten-1-ylmethyl-, (2-Methyl-1-cyclopenten-1-yl)methyl-, 1-Cyclohexen-1-ylmethyl-, 2-(1-Cyclopenten-1-yl)ethyl-, 2-Propin-1-yl-, 2-Butin-1-yl-, 3-Butin-1-yl-, Benzyl-, eine Fluorbenzyl-, Chlorbenzyl-, Brombenzyl-, Methylbenzyl-, Methoxybenzyl-, 1-Phenylethyl-, 2-Phenylethyl-, 3-Phenylpropyl-, 2-Furanylmethyl-, 3-Furanylmethyl-, 2-Thienylmethyl- oder 3-Thienylmethylgruppe in Betracht.

- [0008] Für R<sup>4</sup> kommt beispielsweise die Bedeutung einer 3-Aminopyrrolidin-1-yl-, 3-Amino-piperidin-1-yl-, 3-(Methylamino)-piperidin-1-yl-, 3-(Ethylamino)-piperidin-1-yl-, 3-(Dimethylamino)-piperidin-1-yl-, 3-(Diethylamino)-piperidin-1-yl-, 3-[(2-Hydroxyethyl)-amino]-piperidin-1-yl-, 3-[N-Methyl-N-(2-hydroxyethyl)-amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(3-Hydroxypropyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[N-Methyl-N-(3-hydroxypropyl)-amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(Carboxymethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(Methoxycarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(Ethoxycarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[N-Methyl-N-(methoxycarbonylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl-, 3-[N-Methyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(2-Carboxyethyl)-amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(2-Methoxycarbonyl)ethyl]amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(2-Ethoxycarbonyl)ethyl]amino]-piperidin-1-yl-, 3-[N-Methyl-N-(2-methoxycarbonyl)ethyl]-amino]-piperidin-1-yl-, 3-[N-Methyl-N-(2-ethoxycarbonyl)ethyl]-amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(Aminocarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(Methylaminocarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(Dimethylaminocarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(Ethylaminocarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(Diethylaminocarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(Pyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(2-Cyanopyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(4-Cyanthiazolidin-3-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(2-Aminocarbonylpyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(2-Carboxypyrrrolidin-1-yl-carbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(2-Methoxycarbonylpyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(2-Ethoxycarbonylpyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(Piperidin-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-[(Morpholin-4-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl-, 3-Amino-2-methyl-piperidin-1-yl-, 3-Amino-3-methyl piperidin-1-yl-, 3-Amino-4-methyl-piperidin-1-yl-, 3-Amino-5-methyl-piperidin-1-yl-, 3-Amino-6-methyl-piperidin-1-yl-, 2-Amino-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 6-Amino-2-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl-, 4-Aminopiperidin-1-yl-, 3-Amino-hexahydroazepin-1-yl-, 4-Amino-hexahydroazepin-1-yl-, 3-Aminocyclopentyl-, 3-Aminocyclohexyl-, 3-(Methylamino)-cyclohexyl-, 3-(Ethylamino)-cyclohexyl-, 3-(Dimethylamino)-cyclohexyl-, 3-(Diethylamino)-cyclohexyl-, 4-Aminocyclohexyl-, (2-Aminocyclopropyl)amino-, (2-Aminocyclobutyl)amino-, (3-Aminocyclobutyl)amino-, (2-Aminocyclopentyl)amino-, (3-Amino-cyclopentyl)amino-, (2-Aminocyclohexyl)amino- oder (3-Aminocyclohexyl)aminogruppe in Betracht.

[0009] Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom,

- 60 eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, eine durch eine Gruppe R<sub>a</sub> substituierte geradkettige oder verzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, wobei R<sub>a</sub> eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl- oder eine Phenylgruppe bedeutet, eine endständig durch eine Gruppe R<sub>b</sub> substituierte C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe, wobei R<sub>b</sub> eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe darstellt, 65 oder eine C<sub>3-4</sub>-Alkenyl- oder C<sub>3-4</sub>-Alkynylgruppe, wobei die Mehrfachbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist, R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, R<sup>3</sup> eine terminal durch die Gruppe R<sub>c</sub> substituierte geradkettige C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, wobei

$R_c$  eine  $C_{5-6}$ -Cycloalkenylgruppe,  
 eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppe substitu-  
 ierte Phenylgruppe,  
 eine Furanyl- oder Thienylgruppe bedeutet,  
 eine geradkettige oder verzweigte  $C_{3-6}$ -Alkenylgruppe, in der die Doppelbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom 5  
 vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,  
 oder eine geradkettige oder verzweigte  $C_{3-6}$ -Alkynylgruppe, in der die Dreifachbindung durch mindestens ein Kohlen-  
 stoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist, und  
 $R^4$  eine Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)amino-  
 gruppe substituiert ist, 10  
 eine Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die in 3- oder 4-Stellung durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-  
 oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituiert ist,  
 eine  $C_{5-7}$ -Cycloalkylgruppe, die in 3- oder 4-Stellung durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-ami-  
 nogruppe substituiert ist,  
 eine  $C_{5-7}$ -Cycloalkylaminogruppe, die in 2-Stellung des Cycloalkylteils durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di- 15  
 ( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituiert ist, bedeuten,  
 deren Isomere und deren Salze.

**[0010]** Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen  
 $R^1$  ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, 2-Propyl-, Butyl-, 2-Methylpropyl-, 2-Propen-1-yl-, 2-Propin-1-  
 yl-, Cyclopropylmethyl-, Benzyl-, 2-Phenylethyl-, 3-Phenylpropyl-, 2-Hydroxyethyl-, 2-Methoxyethyl-, 2-(Dimethyla- 20  
 mino)ethyl-, oder 3-(Dimethylamino)propyl-Gruppe,  
 $R^2$  eine Methyl-Gruppe,  
 $R^3$  eine 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-yl-Gruppe,  
 eine 1-Cyclopenten-1-ylmethyl-Gruppe,  
 eine 2-Butin-1-yl-Gruppe, 25  
 eine Benzyl-, 2-Fluorbenzyl- oder 3-Fluorbenzyl-Gruppe oder  
 eine 2-Thienylmethyl-Gruppe und  
 $R^4$  eine 3-Aminopyrrolidin-1-yl-Gruppe,  
 eine 3-Aminopiperidin-1-yl- oder 4-Aminopiperidin-1-yl-Gruppe,  
 eine 3-Amino-hexahydroazepin-1-yl- oder 4-Amino-hexahydroazepin-1-yl-Gruppe, 30  
 eine 3-Aminocyclohexyl-Gruppe oder  
 eine (2-Aminocyclohexyl)amino-Gruppe bedeuten,  
 deren Isomere und Salze.

**[0011]** Beispielsweise seien folgende bevorzugte Verbindungen erwähnt:

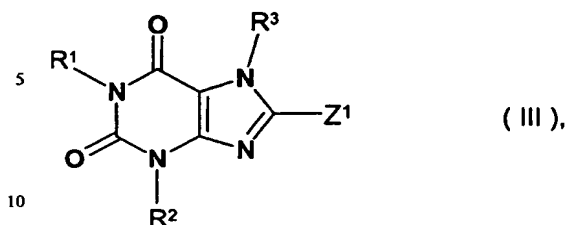
- (1) 1,3-Dimethyl-7-benzyl-8-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-xanthin,
- (2) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-xanthin,
- (3) 1,3-Dimethyl-7-benzyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (4) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(trans-2-amino-cyclohexyl)amino]-xanthin,
- (5) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin, 40
- (6) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(4-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (7) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(cis-2-amino-cyclohexyl)amino]-xanthin,
- (8) 1,3-Dimethyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (9) 1,3-Dimethyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (10) 1,3-Dimethyl-7-(2-thienylmethyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin, 45
- (11) 1,3-Dimethyl-7-(3-fluorbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (12) 1,3-Dimethyl-7-(2-fluorbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (13) 1,3-Dimethyl-7-(4-fluorbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (14) 1,3-Dimethyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (15) 1,3-Bis-(cyclopropylmethyl)-7-benzyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin, 50
- (16) (R)-1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (17) (S)-1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (18) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-hexahydroazepin-1-yl)-xanthin,
- (19) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(4-amino-hexahydroazepin-1-yl)-xanthin,
- (20) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(cis-3-amino-cyclohexyl)-xanthinhydrochlorid und 55
- (21) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-methylamino-piperidin-1-yl)-xanthin

und deren Salze.

**[0012]** Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, 60  
 beispielsweise nach folgenden Verfahren:

- a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R^4$  einer der eingangs erwähnten, über ein Stickstoffatom mit dem Xanthingerüst verknüpften Reste ist:

## Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind und

15 Z<sup>1</sup> eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy- oder Sulfonyloxygruppe wie ein Chlor- oder Bromatom, eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

H-R<sup>4</sup>, (IV)

20

in der

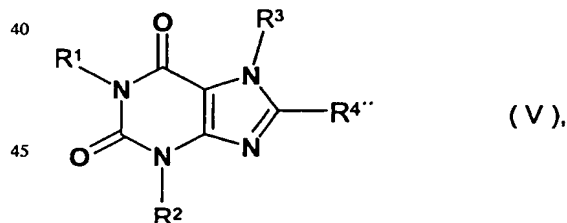
R<sup>4</sup> einen der für R<sup>4</sup> eingangs erwähnten Reste darstellt, der über ein Stickstoffatom mit dem Xanthingerüst der allgemeinen Formel I verknüpft ist.

25 **[0013]** Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Isopropanol, Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Chlorbenzol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Methylenchlorid, Ethylenglycolmonomethylether, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, z. B. Natriumcarbonat oder Kaliumhydroxid, einer tertiären organischen Base, z. B. Triethylamin, oder in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie einem Alkalihalogenid oder einem

30 Katalysator auf Palladiumbasis bei Temperaturen zwischen -20 und 180°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel oder in einem Überschuß der eingesetzten Verbindung der allgemeinen Formel IV durchgeführt werden.

35 b) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sup>4</sup> gemäß der eingangs erwähnten Definition eine Aminogruppe oder eine gegebenenfalls im Alkylteil substituierte Alkylaminogruppe enthält:

## Entschützung einer Verbindung der allgemeinen Formel



50 in der R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie eingangs definiert sind und

R<sup>4''</sup> eine N-tert.-Butyloxycarbonylaminogruppe oder eine N-tert.-Butyloxycarbonyl-N-alkylaminogruppe enthält, wobei der Alkylteil der N-tert.-Butyloxycarbonyl-N-alkylaminogruppe wie eingangs erwähnt substituiert sein kann.

55 **[0014]** Die Abspaltung des tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Bromtrimethylsilan oder Iodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Essigester, Dioxan, Methanol oder Diethylether bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C.

**[0015]** Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung oder Sulfonylierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

60 eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

65 eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Estergruppe enthält, so kann diese durch Umsetzung mit einem Amin in ein entsprechendes Amid der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

**[0016]** Die nachträgliche Veresterung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Di-

- oxan oder besonders vorteilhaft in einem entsprechenden Alkohol gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenyl-phosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.
- [0017] Die nachträgliche Esterbildung kann auch durch Umsetzung einer Verbindung, die eine Carboxygruppe enthält, mit einem entsprechenden Alkylhalogenid erfolgen.
- [0018] Die nachträgliche Acylierung oder Sulfonylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem entsprechenden Acyl- oder Sulfonylderivat gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.
- [0019] Die nachträgliche Alkylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z. B. mit Methyljodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat oder Benzylchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.
- [0020] Die nachträgliche reduktive Alkylierung wird mit einer entsprechenden Carbonylverbindung wie Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Aceton oder Butyraldehyd in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumtriacetoxyborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6–7 und bei Raumtemperatur oder in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar durchgeführt. Die Methylierung kann auch in Gegenwart von Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten Temperaturen, z. B. bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt werden.
- [0021] Die nachträgliche Amidbildung wird durch Umsetzung eines entsprechenden reaktionsfähigen Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Amin gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, wobei das eingesetzte Amin gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder mit einer entsprechenden Carbonsäure in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.
- [0022] Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.
- [0023] Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.-Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe, als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe, als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.
- [0024] Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z. B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.
- [0025] Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.
- [0026] Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.
- [0027] Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Tempe-

raturen zwischen 0 und 50°C.

[0028] Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

- 5 [0029] Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

- [0030] So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z. B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

- [0031] Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z. B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z. B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z. B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

- [0032] Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

- 30 [0033] Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

- 35 [0034] Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln III und IV sind entweder literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis VIII).

- [0035] Beispielsweise erhält man eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel III durch Umsetzung eines in 8-Stellung halogenierten Theophyllinderivats mit einem entsprechend substituierten Alkylhalogenid.

- 40 [0036] Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf das Enzym DPP-IV.

- [0037] Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:  
Die Fähigkeit der Substanzen und ihrer entsprechenden Salze, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, kann in einem Versuchsaufbau gezeigt werden, in dem ein Extrakt der humanen Koloncarcinomzelllinie Caco-2 als DPP IV Quelle benutzt wird. Diese Zelllinie wurde von der American Type Culture Collection (ATCC HTB 37) erworben. Die Differenzierung der Zellen, um die DPP-IV Expression zu induzieren, wurde nach der Beschreibung von Reiher et al. in einem Artikel mit dem Titel "Increased expression of intestinal cell line Caco-2", erschienen in Proc. Natl. Acad. Sci. Vol 90 Seiten 5757-5761 (1993), durchgeführt. Der Zelleextrakt wurde von in einem Puffer (10 mM Tris HCl, 0.15 M NaCl, 0.04 t. i. u. Aprotinin, 0.5% Nonidet-P40, pH 8.0) solubilisierten Zellen durch Zentrifugation bei 35,000 g für 30 Minuten bei 4°C (zur Entfernung von Zelltrümmern) gewonnen.

- 50 [0038] Der DPP-IV Assay wurde wie folgt durchgeführt:  
50 µl Substratlösung (AFC; AFC ist Amido-4-trifluormethylcoumarin), Endkonzentration 100 µM, wurden in schwarze Mikrotiterplatten vorgelegt. 20 µl Assay Puffer (Endkonzentrationen 50 mM Tris HCl pH 7.8, 50 mM NaCl, 1% DMSO) wurde zupipettiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 30 µl solubilisiertem Caco-2 Protein (Endkonzentration 0.14 µg Protein pro Well) gestartet. Die zu überprüfenden Testsubstanzen wurden typischerweise in 20 µl vorverdünnt zugefügt, wobei das Assaypuffervolumen dann entsprechend reduziert wurde. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt, die Inkubationsdauer betrug 60 Minuten. Danach wurde die Fluoreszenz in einem Victor 1420 Multilabel Counter gemessen, wobei die Anregungswellenlänge bei 405 nm und die Emissionswellenlänge bei 535 nm lag. Leerwerte (entsprechend 0% Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Caco-2 Protein (Volumen ersetzt durch Assay Puffer), Kontrollwerte (entsprechend 100% Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Substanzzusatz erhalten. Die Wirkstärke der jeweiligen Testsubstanzen, ausgedrückt als IC 50 Werte, wurden aus Dosis-Wirkungs Kurven berechnet, die aus jeweils 11 Meßpunkten bestanden. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

65



Verbindung (Beispiel Nr.)	DPP IV-Hemmung IC50 [nM]
1 (2)	82
1(6)	230
2(1)	22

[0039] Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind gut verträglich, da beispielsweise nach oraler Gabe von 30 mg/kg der Verbindung des Beispiels 1(2) an Ratten keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden konnten.

[0040] Im Hinblick auf die Fähigkeit, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre entsprechenden pharmazeutisch akzeptablen Salze geeignet, alle diejenigen Zustände oder Krankheiten zu beeinflussen, die durch eine Hemmung der DPP-IV Aktivität beeinflusst werden können. Es ist daher zu erwarten, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen wie Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Arthritis, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet sind. Zusätzlich und begründet durch die Rolle der Glucagon-Like Peptide, wie z. B. GLP-1 und GLP-2 und deren Verknüpfung mit DPP-IV Inhibition, wird erwartet, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet sind, um unter anderem einen sedierenden oder angstlösenden Effekt zu erzielen, darüberhinaus katabole Zustände nach Operationen oder hormonelle Stressantworten günstig zu beeinflussen oder die Mortalität und Morbidität nach Myokardinfarkt reduzieren zu können. Darüberhinaus sind sie geeignet zur Behandlung von allen Zuständen, die im Zusammenhang mit oben genannten Effekten stehen und durch GLP-1 oder GLP-2 vermittelt sind. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls als Diuretika oder Antihypertensiva einsetzbar und zur Prävention und Behandlung des akuten Nierenversagens geeignet. Darüberhinaus wird erwartet, daß DPP-IV Inhibitoren und somit auch die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der Unfruchtbarkeit oder zur Verbesserung der Fruchtbarkeit beim Menschen oder im Säugetierorganismus verwendet werden können, wenn die Unfruchtbarkeit im Zusammenhang mit einer Insulinresistenz und insbesondere mit dem polyzystischen Ovarialsyndrom steht.

[0041] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen verwendet werden. Zu den zur einer solchen Kombination geeigneten Therapeutika gehören z. B. Antidiabetika, wie etwa Metformin, Sulfonylharnstoffe (z. B. Glibenclamid, Tolbutamid, Glimepiride), Nateglinide, Repaglinide, Thiazolidindione (z. B. Rosiglitazone, Pioglitazone), PPAR-gamma-Agonisten (z. B. GI 262570), alpha-Glucosidasehemmer (z. B. Acarbose, Voglibose), Insulin und Insulinanaloga, GLP-1 und GLP-1 Analoga (z. B. Exendin) oder Amylin, Lipidsenker, wie etwa HMG-CoA-Reduktasehemmer (z. B. Simvastatin, Atorvastatin) oder Fibrate (z. B. Bezafibrat, Fenofibrat) oder Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, wie etwa Sibutramin oder Tetrahydrolipstatin.

[0042] Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 1 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 30 mg, und bei oraler Gabe 1 bis 1000 mg, vorzugsweise 1 bis 100 mg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

[0043] Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

#### Herstellung der Ausgangsverbindungen

##### Beispiel I

##### 1,3-Dimethyl-7-benzyl-8-chlor-xanthin

[0044] Eine Mischung aus 20 g 8-Chlortheophyllin, 150 ml Dimethylformamid, 10,2 ml Benzylbromid und 15,5 ml N-Ethyl-diisopropylamin wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 600 ml Wasser gegossen. Der Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser und Diethylether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 14,6 g (51% der Theorie)

Schmelzpunkt: 155°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0.84 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9 : 1)

[0045] Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin

Schmelzpunkt: 104°C

Massenspektrum (EI): m/z = 282, 284 [M]<sup>+</sup>

(2) 1,3-Dimethyl-7-(2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin

Schmelzpunkt: 105–108°C

R<sub>F</sub>-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20 : 1)

(3) 1,3-Dimethyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-chlor-xanthin

5 R<sub>F</sub>-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20 : 1)

(4) 1,3-Dimethyl-7-(2-thienylmethyl)-8-chlor-xanthin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 50 : 1)

Massenspektrum (EI): m/z = 310, 312 [M]<sup>+</sup>

(5) 1,3-Dimethyl-7-(3-fluorbenzyl)-8-chlor-xanthin

10 R<sub>F</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20 : 1)

(6) 1,3-Dimethyl-7-(2-fluorbenzyl)-8-chlor-xanthin

Massenspektrum (EI): m/z = 322, 324 [M]<sup>+</sup>

(7) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(cis-3-tert.-butyloxycarbonylamino)cyclohexyl-xanthin

(8) 1,3-Dimethyl-7-(4-fluorbenzyl)-8-chlor-xanthin

15 R<sub>F</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20 : 1)

(9) 1,3-Dimethyl-7-(2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)

20

## Beispiel II

(R)-1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

50 [0046] Eine Mischung aus 1 g 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin, 1,32 g (R)-3-tert.-Butyloxycarbonylamino-piperidin, 1 ml Triethylamin und 10 ml Dimethylformamid wird zweieinhalb Tage bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 100 ml Wasser verdünnt und anschließend mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, eingedunstet und der Rückstand mit Diethylether verrührt. Der Feststoff wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 1,0 g (63% der Theorie)

30 Schmelzpunkt: 164°C

R<sub>F</sub>-Wert: 0.36 (Aluminiumoxid, Cyclohexan/Essigester = 1 : 1)

[0047] Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) (S)-1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

35 Schmelzpunkt: 164°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 445 [M – H]<sup>+</sup>

(2) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-hexahydroazepin-1-yl]-xanthin

Schmelzpunkt: 154°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 459 [M – H]<sup>+</sup>

40 (3) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[4-(tert.-butyloxycarbonylamino)-hexahydroazepin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 459 [M – H]<sup>+</sup>

R<sub>F</sub>-Wert: 0.67 (Kieselgel, Essigester)

45

## Beispiel III

3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-hexahydroazepin

50 [0048] 2 g 1-Benzyl-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-hexahydroazepin 20 ml Methanol werden 24 Stunden bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 3 bar in Gegenwart von 200 mg Palladium auf Aktivkohle (10% Pd) hydriert. Danach wird vom Katalysator abgesaugt und das Filtrat zur Trockene eingedunstet.

Ausbeute: 1,3 g (90% der Theorie)

Schmelzpunkt: 78°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 215 [M + H]<sup>+</sup>

55 [0049] Analog Beispiel III werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) (S)-3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin

Schmelzpunkt: 122°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 201 [M + H]<sup>+</sup>

60 (2) (R)-3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin

das Ausgangsmaterial, (R)-1-Benzyl-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin, wurde analog dem literaturbekannten (S)-Enantiomer hergestellt (Moon, Sung-Hwan; Lee, Sujin; Synth.Comm.; 28; 21; 1998; 3919–3926)

Schmelzpunkt: 119°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 201 [M + H]<sup>+</sup>

65 (3) 4-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-hexahydroazepin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 215 [M + H]<sup>+</sup>

R<sub>F</sub>-Wert: 0.02 (Aluminiumoxid, Cyclohexan/Essigester = 1 : 1)

## Beispiel IV

## 1-Benzyl-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-hexahydroazepin

[0050] Hergestellt durch Umsetzung von 1-Benzyl-3-amino-hexahydrobenzazepin mit Pyrokohlensäure-di-tert.-butylester 5

Schmelzpunkt: 48–50°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 305 [M + H]<sup>+</sup>

[0051] Analog Beispiel IV werden folgende Verbindungen erhalten: 10

(1) 1-Benzyl-4-(tert.-butyloxycarbonylamino)-hexahydroazepin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 305 [M + H]<sup>+</sup>

R<sub>F</sub>-Wert: 0.79 (Aluminiumoxid, Cyclohexan/Essigester = 1 : 1)

15

## Beispiel V

## 1,3-Dimethyl-8-(cis-3-tert.-butyloxycarbonylamino-cyclohexyl)-xanthin

hergestellt aus der Verbindung des Beispiels VI durch Behandlung mit 4 N Natronlauge in Methanol bei 100°C im Bombenrohr 20

## Beispiel V)

## 1,3-Dimethyl-5-[(cis-3-tert.butyloxycarbonylamino-cyclohexyl)-carbonylamino]-6-amino-uracil 25

hergestellt aus 5,6-Diamino-1,3-dimethyluracil und cis-3-tert.-Butyloxycarbonylamino-cyclohexancarbonsäure in Gegenwart von O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid bei Raumtemperatur

30

## Beispiel VII

## 1,3-Bis-(cyclopropylmethyl)-7-benzyl-8-chlor-xanthin

hergestellt aus der Verbindung des Beispiels VIII durch Umsetzung mit N-Chlorsuccinimid in 1,2-Dichlorethan unter Rückfluß 35

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 407, 409 [M + Na]<sup>+</sup>

## Beispiel VIII

## 1,3-Bis-(cyclopropylmethyl)-7-benzyl-xanthin 40

hergestellt aus 7-Benzyl-xanthin durch Umsetzung mit Cyclopropylmethylbromid in Dimethylformamid in Gegenwart von Cäsiumcarbonat

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 351 [M + H]<sup>+</sup> 45

## Herstellung der Endverbindungen

## Beispiel 1

## 1,3-Dimethyl-7-benzyl-8-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-xanthin 50

[0052] Eine Mischung aus 200 mg 1,3-Dimethyl-7-benzyl-8-chlor-xanthin, 420 mg 3-Aminopyrrolidin-dihydrochlorid, 0,92 ml Triethylamin und 2 ml Dimethylformamid wird 2 Tage bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 20 ml Wasser verdünnt und zweimal mit je 10 ml Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether/Diisopropylether (1 : 1) zur Kristallisation gebracht. Der Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. 55

Ausbeute: 92 mg (40% der Theorie)

Schmelzpunkt: 150°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 355 [M + H]<sup>+</sup> 60

R<sub>F</sub>-Wert: 0.08 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 9 : 1 : 0,1)

[0053] Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-xanthin 65

Schmelzpunkt: 119°C

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 333 [M + H]<sup>+</sup>

R<sub>F</sub>-Wert: 0.07 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 9 : 1 : 0,1)

(2) 1,3-Dimethyl-7-benzyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 369 [M + H]<sup>+</sup>

R<sub>F</sub>-Wert: 0.06 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 9 : 1 : 0,1)

(3) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(trans-2-amino-cyclohexyl)amino]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 361 [M + H]<sup>+</sup>

(4) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 347 [M + H]<sup>+</sup>

(5) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(4-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 347 [M + H]<sup>+</sup>

(6) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(cis-2-amino-cyclohexyl)amino]-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 361 [M + H]<sup>+</sup>

(7) 1,3-Dimethyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 331 [M + H]<sup>+</sup>

R<sub>F</sub>-Wert: 0.08 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 9 : 1 : 0,1)

(8) 1,3-Dimethyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 359 [M + H]<sup>+</sup>

R<sub>F</sub>-Wert: 0.09 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 9 : 1 : 0,1)

(9) 1,3-Dimethyl-7-(2-thienylmethyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 375 [M + H]<sup>+</sup>

R<sub>F</sub>-Wert: 0.08 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 9 : 1 : 0,1)

(10) 1,3-Dimethyl-7-(3-fluorbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 387 [M + H]<sup>+</sup>

R<sub>F</sub>-Wert: 0.08 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 9 : 1 : 0,1)

(11) 1,3-Dimethyl-7-(2-fluorbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 387 [M + H]<sup>+</sup>

R<sub>F</sub>-Wert: 0.08 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 9 : 1 : 0,1)

(12) 1,3-Dimethyl-7-(4-fluorbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 387 [M + H]<sup>+</sup>

(13) 1,3-Dimethyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 333 [M + H]<sup>+</sup>

(14) 1,3-Bis-(cyclopropylmethyl)-7-benzyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 449 [M + H]<sup>+</sup>

## Beispiel 2

35

(R)-1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

[0054] 980 mg (R)-1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butoxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin in 12 ml Methylenchlorid werden mit 3 ml Trifluoressigsäure versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird mit Methylenchlorid verdünnt und mit 1 M Natronlauge alkalisch gestellt. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und zur Trockene eingengt.

Ausbeute: 680 mg (89% der Theorie)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 347 [M + H]<sup>+</sup>

R<sub>F</sub>-Wert: 0.20 (Aluminiumoxid, Essigester/Methanol = 9 : 1)

45 [0055] Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) (S)-1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 347 [M + H]<sup>+</sup>

(2) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-hexahydroazepin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 361 [M + H]<sup>+</sup>

(3) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(4-amino-hexahydroazepin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 361 [M + H]<sup>+</sup>

(4) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(cis-3-amino-cyclohexyl)-xanthinhydrochlorid

Die Reaktion wurde mit Salzsäure durchgeführt

55 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, 6 mg in 0.5 ml DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C): charakteristische Signale bei 3.03 ppm (1H, m, H-1) und 3.15 ppm (1H, m, H-3)

## Beispiel 3

60

1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-methylamino-piperidin-1-yl)-xanthin

[0056] 154 mg 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin und 0,032 ml wässrige Formaldehyd-Lösung (37 Gewichtsprozent) in 0,5 ml Methanol werden mit 24 mg Natriumborhydrid versetzt und bei Raumtemperatur gerührt.

65 [0057] Es werden noch zweimal je 0.01 ml Formaldehyd-Lösung und 10 mg Natriumborhydrid zugesetzt und weiter bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 1 M Natronlauge versetzt und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie

über eine Aluminiumoxid-Säule mit Essigester/Methanol gereinigt.

Ausbeute: 160 mg (25% d. Theorie)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 361 [M + H]<sup>+</sup>

R<sub>F</sub>-Wert: 0.80 (Aluminiumoxid, Essigester/Methanol = 4 : 1)

[0058] Analog den vorstehenden Beispielen und anderen literaturbekannten Verfahren können auch die folgenden Verbindungen erhalten werden: 5

- (1) 7-(3-Methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (2) 1-Methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (3) 3-Methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 10
- (4) 1-Ethyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (5) 1-Propyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (6) 1-(2-Propyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (7) 1-Butyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (8) 1-(2-Butyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 15
- (9) 1-(2-Methylpropyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (10) 1-(2-Propen-1-yl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (11) 1-(2-Propin-1-yl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (12) 1-Cyclopropylmethyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (13) 1-Benzyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 20
- (14) 1-(2-Phenylethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (15) 1-(2-Hydroxyethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (16) 1-(2-Methoxyethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (17) 1-(2-Ethoxyethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (18) 1-[(2-Dimethylamino)ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 25
- (19) 1-[(2-Diethylamino)ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (20) 1-[(2-(Pyrrolidin-1-yl)ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (21) 1-[(2-(Piperidin-1-yl)ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (22) 1-[(2-(Morpholin-4-yl)ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (23) 1-[(2-(Piperazin-1-yl)ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 30
- (24) 1-[(2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (25) 1-(3-Hydroxypropyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (26) 1-(3-Methoxypropyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (27) 1-(3-Ethoxypropyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 35
- (28) 1-[(3-(Dimethylamino)propyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (29) 1-[(3-(Diethylamino)propyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (30) 1-[(3-(Pyrrolidin-1-yl)propyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (31) 1-[(3-(Piperidin-1-yl)propyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (32) 1-[(3-(Morpholin-4-yl)propyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 40
- (33) 1-[(3-(Piperazin-1-yl)propyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (34) 1-[(3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)propyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (35) 1-(Carboxymethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (36) 1-(Methoxycarbonylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 45
- (37) 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (38) 1-(2-Carboxyethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (39) 1-[(2-(Methoxycarbonyl)ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (40) 1-[(2-(Ethoxycarbonyl)ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (41) 1-(Aminocarbonylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 50
- (42) 1-(Methylaminocarbonylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (43) 1-(Dimethylaminocarbonylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (44) 1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (45) 1-(Piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (46) 1-(Morpholin-4-yl-carbonylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 55
- (47) 1-(Cyanmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (48) 1-(2-Cyanethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (49) 1-Methyl-3-ethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (50) 1-Methyl-3-propyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (51) 1-Methyl-3-(2-propyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 60
- (52) 1-Methyl-3-butyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (53) 1-Methyl-3-(2-butyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (54) 1-Methyl-3-(2-methylpropyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (55) 1-Methyl-3-(2-propen-1-yl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (56) 1-Methyl-3-(2-propin-1-yl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 65
- (57) 1-Methyl-3-cyclopropylmethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (58) 1-Methyl-3-benzyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (59) 1-Methyl-3-(2-phenylethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

- (60) 1-Methyl-3-(2-hydroxyethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (61) 1-Methyl-3-(2-methoxyethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (62) 1-Methyl-3-(2-ethoxyethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (63) 1-Methyl-3-[(2-(dimethylamino)ethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 5 (64) 1-Methyl-3-[(2-(diethylamino)ethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (65) 1-Methyl-3-[(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (66) 1-Methyl-3-[(2-(piperidin-1-yl)ethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (67) 1-Methyl-3-[(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (68) 1-Methyl-3-[(2-(piperazin-1-yl)ethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 10 (69) 1-Methyl-3-[(2-(4-methyl-piperazin-1-yl)ethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (70) 1-Methyl-3-(3-hydroxypropyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (71) 1-Methyl-3-(3-methoxypropyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (72) 1-Methyl-3-(3-ethoxypropyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 15 (73) 1-Methyl-3-[(3-(dimethylamino)propyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (74) 1-Methyl-3-[(3-(diethylamino)propyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (75) 1-Methyl-3-[(3-(pyrrolidin-1-yl)propyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (76) 1-Methyl-3-[(3-(piperidin-1-yl)propyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (77) 1-Methyl-3-[(3-(morpholin-4-yl)propyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 20 (78) 1-Methyl-3-[(3-(piperazin-1-yl)propyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (79) 1-Methyl-3-[(3-(4-methyl-piperazin-1-yl)propyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (80) 1-Methyl-3-(carboxymethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (81) 1-Methyl-3-(methoxycarbonylmethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 25 (82) 1-Methyl-3-(ethoxycarbonylmethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (83) 1-Methyl-3-(2-carboxyethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (84) 1-Methyl-3-[(2-(methoxycarbonyl)ethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (85) 1-Methyl-3-[(2-(ethoxycarbonyl)ethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (86) 1-Methyl-3-(aminocarbonylmethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 30 (87) 1-Methyl-3-(methylaminocarbonylmethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (88) 1-Methyl-3-(dimethylaminocarbonylmethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (89) 1-Methyl-3-(pyrrolidin-1-yl-carbonylmethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (90) 1-Methyl-3-(piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (91) 1-Methyl-3-(morpholin-4-yl-carbonylmethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 35 (92) 1-Methyl-3-(cyanmethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (93) 1-Methyl-3-(2-cyanethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (94) 1,3,7-Trimethyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (95) 1,3-Dimethyl-7-ethyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (96) 1,3-Dimethyl-7-propyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 40 (97) 1,3-Dimethyl-7-(2-propyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (98) 1,3-Dimethyl-7-butyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (99) 1,3-Dimethyl-7-(2-butyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (100) 1,3-Dimethyl-7-(2-methylpropyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (101) 1,3-Dimethyl-7-pentyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 45 (102) 1,3-Dimethyl-7-(2-methylbutyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (103) 1,3-Dimethyl-7-(3-methylbutyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (104) 1,3-Dimethyl-7-(2,2-dimethylpropyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (105) 1,3-Dimethyl-7-cyclopropylmethyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (106) 1,3-Dimethyl-7-[(1-methylcyclopropyl)methyl]-methylbutyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 50 (107) 1,3-Dimethyl-7-[(2-methylcyclopropyl)methyl]-methylbutyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (108) 1,3-Dimethyl-7-cyclobutylmethyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (109) 1,3-Dimethyl-7-cyclopentylmethyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (110) 1,3-Dimethyl-7-cyclohexylmethyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (111) 1,3-Dimethyl-7-[2-(cyclopropyl)ethyl]-methylbutyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 55 (112) 1,3-Dimethyl-7-(2-propen-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (113) 1,3-Dimethyl-7-(2-methyl-2-propen-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (114) 1,3-Dimethyl-7-(3-phenyl-2-propen-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (115) 1,3-Dimethyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (116) 1,3-Dimethyl-7-(4,4,4-trifluor-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 60 (117) 1,3-Dimethyl-7-(3-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (118) 1,3-Dimethyl-7-(2-chlor-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (119) 1,3-Dimethyl-7-(2-brom-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (120) 1,3-Dimethyl-7-(3-chlor-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (121) 1,3-Dimethyl-7-(3-brom-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 65 (122) 1,3-Dimethyl-7-(2-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (123) 1,3-Dimethyl-7-(2,3-dimethyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (124) 1,3-Dimethyl-7-(3-trifluormethyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 (125) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-3-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

- (126) 1,3-Dimethyl-7-[(2-methyl-1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (127) 1,3-Dimethyl-7-(1-cyclohexen-1-ylmethyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (128) 1,3-Dimethyl-7-[2-(1-cyclopenten-1-yl)ethyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (129) 1,3-Dimethyl-7-(2-propin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (130) 1,3-Dimethyl-7-(3-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 5
- (131) 1,3-Dimethyl-7-(4-fluorbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (132) 1,3-Dimethyl-7-(2-chlorbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (133) 1,3-Dimethyl-7-(3-chlorbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (134) 1,3-Dimethyl-7-(4-chlorbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (135) 1,3-Dimethyl-7-(2-brombenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 10
- (136) 1,3-Dimethyl-7-(3-brombenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (137) 1,3-Dimethyl-7-(4-brombenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (138) 1,3-Dimethyl-7-(2-methylbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (139) 1,3-Dimethyl-7-(3-methylbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (140) 1,3-Dimethyl-7-(4-methylbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 15
- (141) 1,3-Dimethyl-7-(2-methoxybenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (142) 1,3-Dimethyl-7-(3-methoxybenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (143) 1,3-Dimethyl-7-(4-methoxybenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (144) 1,3-Dimethyl-7-(2-phenylethyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (145) 1,3-Dimethyl-7-(3-phenylpropyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin 20
- (146) 1,3-Dimethyl-7-(2-furanylmethyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (146) 1,3-Dimethyl-7-(3-furanylmethyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (147) 1,3-Dimethyl-7-(2-thienylmethyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (148) 1,3-Dimethyl-7-(3-thienylmethyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (149) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-methylamino-piperidin-1-yl)-xanthin 25
- (150) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-ethylamino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (151) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-dimethylamino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (152) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-diethylamino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (153) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-[(2-hydroxyethyl)amino]-piperidin-1-yl]-xanthin
- (154) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-[N-methyl-N-(2-hydroxyethyl)-amino]-piperidin-1-yl]-xanthin 30
- (155) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-[(3-hydroxypropyl)amino]-piperidin-1-yl]-xanthin
- (156) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-[N-methyl-N-(3-hydroxypropyl)-amino]-piperidin-1-yl]-xanthin
- (157) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-[(carboxymethyl)amino]-piperidin-1-yl]-xanthin 35
- (158) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-[(methoxycarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl]-xanthin
- (159) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-[(ethoxycarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl]-xanthin
- (160) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-[N-methyl-N-(methoxycarbonylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl]-xanthin
- (161) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-[N-methyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl]-xanthin 40
- (162) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-[(2-carboxyethyl)amino]-piperidin-1-yl]-xanthin
- (163) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-[[2-(methoxycarbonyl)ethyl]-amino]-piperidin-1-yl]-xanthin
- (164) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-[[2-(ethoxycarbonyl)ethyl]-amino]-piperidin-1-yl]-xanthin
- (165) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-[N-methyl-N-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-amino]-piperidin-1-yl]-xanthin 45
- (166) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-[N-methyl-N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-amino]-piperidin-1-yl]-xanthin
- (167) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-[(aminocarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl]-xanthin
- (168) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-[(methylaminocarbonylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl]-xanthin 50
- (169) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-[(dimethylaminocarbonylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl]-xanthin
- (170) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-[(ethylaminocarbonylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl]-xanthin 55
- (171) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-[(diethylaminocarbonylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl]-xanthin
- (172) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-[(pyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl]-xanthin
- (173) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-[(2-cyanpyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl]-xanthin 60
- (174) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-[(4-cyanthiazolidin-3-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl]-xanthin
- (175) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-[(2-aminocarbonylpyrrolidin-1-yl)-carbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl]-xanthin 65
- (176) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-[(2-carboxypyrrrolidin-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl]-xanthin
- (177) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-[(2-methoxycarbonylpyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl)amino]-

piperidin-1-yl)-xanthin

(178) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(piperidin-1-ylcarbonylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl}-xanthin

5 (179) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(morpholin-4-ylcarbonylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl}-xanthin

(180) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(2-methyl-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(181) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-methyl-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(182) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(4-methyl-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

10 (183) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(5-methyl-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(184) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(6-methyl-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(185) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(2-amino-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-xanthin

(186) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(6-amino-2-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-xanthin

(187) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-cyclopentyl)-xanthin

(188) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-methylamino-cyclohexyl)-xanthin

15 (189) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-ethylamino-cyclohexyl)-xanthin

(190) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-dimethylamino-cyclohexyl)-xanthin

(191) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-diethylamino-cyclohexyl)-xanthin

(192) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(4-amino-cyclohexyl)-xanthin

(193) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(3-amino-cyclohexyl)amino]-xanthin

20 (194) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(2-amino-cyclopentyl)amino]-xanthin

(195) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(3-amino-cyclopentyl)amino]-xanthin

(196) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(2-amino-cyclobutyl)amino]-xanthin

(197) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(3-amino-cyclobutyl)amino]-xanthin

25 (198) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(2-amino-cyclopropyl)amino]-xanthin

#### Beispiel 4

#### Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

30 [0059] 1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	75,0 mg
Calciumphosphat	93,0 mg
35 Maisstärke	35,5 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
Magnesiumstearat	1,5 mg
	230,0 mg

40

#### Herstellung

45 [0060] Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

50 Kerngewicht: 230 mg  
Stempel: 9 mm, gewölbt

55 [0061] Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmndragees werden mit Bienenwachs gegläntzt.  
Dragéegewicht: 245 mg.

60

65



# DE 101 09 021 A 1

## Beispiel 5

### Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

#### Zusammensetzung 5

[0062] 1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	100,0 mg	
Milchzucker	80,0 mg	10
Maisstärke	34,0 mg	
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg	
Magnesiumstearat	2,0 mg	
	<u>220,0 mg</u>	15

#### Herstellungverfahren

[0063] Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet. 20

Tablettengewicht: 220 mg

Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe. 25

## Beispiel 6

### Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

#### Zusammensetzung 30

[0064] 1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	150,0 mg	
Milchzucker pulv.	89,0 mg	35
Maisstärke	40,0 mg	
Kolloide Kieselsäure	10,0 mg	
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg	
Magnesiumstearat	1,0 mg	
	<u>300,0 mg</u>	40

#### Herstellung

[0065] Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen. 45

[0066] Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg

Stempel: 10 mm, flach 50

## Beispiel 7

### Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

[0067] 1 Kapsel enthält: 55

Wirkstoff	150,0 mg	
Maisstärke getr.	ca. 180,0 mg	
Milchzucker pulv.	ca. 87,0 mg	
Magnesiumstearat	3,0 mg	60
	<u>ca. 420,0 mg</u>	

#### Herstellung

[0068] Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt. 65

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

## Beispiel 8

## Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

5 [0069] 1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	150,0 mg
Polyethylenglykol 1500	550,0 mg
Polyethylenglykol 6000	460,0 mg
10 Polyoxyethylensorbitanmonostearat	840,0 mg
	2000,0 mg

## Herstellung

15 [0070] Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

## Beispiel 9

20

## Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

[0071] 100 ml Suspension enthalten:

25 Wirkstoff	1,00 g
Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,10 g
p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,05 g
p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,01 g
Rohrzucker	10,00 g
30 Glycerin	5,00 g
Sorbitlösung 70%ig	20,00 g
Aroma	0,30 g
Wasser dest.	ad 100 ml

35

## Herstellung

[0072] Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.  
 40 5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

## Beispiel 10

45

## Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

## Zusammensetzung

50 Wirkstoff 0,01 n Salzsäure s. q.	10,0 mg
Aqua bidest	ad 2,0 ml

## Herstellung

55

[0073] Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

## Beispiel 11

60

## Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

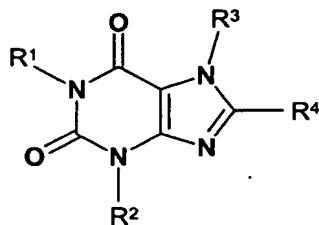
## Zusammensetzung

65 Wirkstoff 0,01 n Salzsäure s. q.	50,0 mg
Aqua bidest	ad 10,0 ml

[0074] Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, steril-filtriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel



(I),

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom,

eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

eine durch eine Gruppe R<sub>a</sub> substituierte geradkettige oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, wobei

R<sub>a</sub> eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Cyano-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonylgruppe bedeutet,

eine durch eine Gruppe R<sub>b</sub> substituierte geradkettige oder verzweigte C<sub>2-6</sub>-Alkylgruppe, wobei

R<sub>b</sub> durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist und

R<sub>b</sub> eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Methylpiperazin-1-yl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylgruppe bedeutet,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylgruppe,

oder eine C<sub>3-4</sub>-Alkenyl- oder C<sub>3-4</sub>-Alkynylgruppe, wobei die Mehrfachbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom,

eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

eine durch eine Gruppe R<sub>a</sub> substituierte geradkettige oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, wobei

R<sub>a</sub> eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, Cyano-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonylgruppe bedeutet,

eine durch eine Gruppe R<sub>b</sub> substituierte geradkettige oder verzweigte C<sub>2-6</sub>-Alkylgruppe, wobei

R<sub>b</sub> durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist und

R<sub>b</sub> eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Methylpiperazin-1-yl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylgruppe bedeutet,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylgruppe,

oder eine C<sub>3-4</sub>-Alkenyl- oder C<sub>3-4</sub>-Alkynylgruppe, wobei die Mehrfachbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,

R<sup>3</sup> eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

eine durch eine Gruppe R<sub>c</sub> substituierte geradkettige oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, wobei

R<sub>c</sub> eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte C<sub>5-7</sub>-Cycloalkenylgruppe,

eine gegebenenfalls wie unten definiert substituierte Phenylgruppe oder

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methyl- oder Ethylgruppen substituierte Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe bedeutet,

eine geradkettige oder verzweigte C<sub>3-8</sub>-Alkenylgruppe, in der die Doppelbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,

eine durch ein Chlor- oder Bromatom, eine Phenyl- oder Trifluormethylgruppe substituierte geradkettige oder verzweigte C<sub>3-6</sub>-Alkenylgruppe, in der die Doppelbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,

oder eine geradkettige oder verzweigte C<sub>3-6</sub>-Alkynylgruppe, in der die Dreifachbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,

R<sup>4</sup> eine Azetidin-1-yl- oder Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine R<sub>e</sub>NR<sub>d</sub>-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei

R<sub>e</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe und

R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, eine R<sub>f</sub>-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe oder eine R<sub>g</sub>-C<sub>2-3</sub>-alkylgruppe bedeutet, wobei

R<sub>f</sub> eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 2-Cyanopyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 2-Carboxypyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 2-Me-

thoxycarbonylpyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 2-Ethoxycarbonylpyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 2-Aminocarbonylpyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 4-Cyanthiazolidin-3-yl-carbonyl-, 4-Carboxythiazolidin-3-yl-carbonyl-, 4-Methoxycarbonylthiazolidin-3-yl-carbonyl-, 4-Ethoxycarbonylthiazolidin-3-yl-carbonyl-, 4-Aminocarbonylthiazolidin-3-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, Morpholin-4-yl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-, 4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl- oder 4-Ethyl-piperazin-1-yl-carbonyl-gruppe bedeutet und

$R_g$ , das mindestens durch zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom der  $R_eNR_d$ -Gruppe getrennt ist, eine Hydroxy-, Methoxy- oder Ethoxygruppe bedeutet,

eine Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine  $R_eNR_d$ -Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei  $R_e$  und  $R_d$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 3-Stellung durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituierte Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst der Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind,

eine durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituierte  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe, eine im Cycloalkylteil durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituierte  $C_{3-7}$ -Cycloalkylamino- oder N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)- $C_{3-7}$ -cycloalkylaminogruppe, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Phenylgruppen unabhängig voneinander durch  $R_h$  mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und  $R_h$  ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine Trifluormethyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppe darstellt, deren Isomere und deren Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

$R^1$  ein Wasserstoffatom,

eine geradkettige oder verzweigte  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe,

eine durch eine Gruppe  $R_a$  substituierte geradkettige oder verzweigte  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe, wobei

$R_a$  eine  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl- oder eine Phenylgruppe bedeutet,

eine endständig durch eine Gruppe  $R_b$  substituierte  $C_{2-4}$ -Alkylgruppe, wobei

$R_b$  eine Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe darstellt,

oder eine  $C_{3-4}$ -Alkenyl- oder  $C_{3-4}$ -Alkynylgruppe, wobei die Mehrfachbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,

$R^2$  ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

$R^3$  eine terminal durch die Gruppe  $R_c$  substituierte geradkettige  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, wobei

$R_c$  eine  $C_{5-6}$ -Cycloalkenylgruppe,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe,

eine Furanyl- oder Thienylgruppe bedeutet,

eine geradkettige oder verzweigte  $C_{3-6}$ -Alkenylgruppe, in der die Doppelbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,

oder eine geradkettige oder verzweigte  $C_{3-6}$ -Alkynylgruppe, in der die Dreifachbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist, und

$R^4$  eine Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die in 3- oder 4-Stellung durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine  $C_{5-7}$ -Cycloalkylgruppe, die in 3- oder 4-Stellung durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine  $C_{5-7}$ -Cycloalkylaminogruppe, die in 2-Stellung des Cycloalkylteils durch eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituiert ist, bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

$R^1$  ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, 2-Propyl-, Butyl-, 2-Methylpropyl-, 2-Propen-1-yl-, 2-Propin-1-yl-, Cyclopropylmethyl-, Benzyl-, 2-Phenylethyl-, 3-Phenylpropyl-, 2-Hydroxyethyl-, 2-Methoxyethyl-, 2-(Dimethylamino)ethyl-, oder 3-(Dimethylamino)propyl-Gruppe,

$R^2$  eine Methyl-Gruppe,

$R^3$  eine 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-yl-Gruppe,

eine 1-Cyclopenten-1-ylmethyl-Gruppe,

eine 2-Butin-1-yl-Gruppe,

eine Benzyl-, 2-Fluorbenzyl- oder 3-Fluorbenzyl-Gruppe oder

eine 2-Thienylmethyl-Gruppe und

$R^4$  eine 3-Aminopyrrolidin-1-yl-Gruppe,

eine 3-Aminopiperidin-1-yl- oder 4-Aminopiperidin-1-yl-Gruppe,

eine 3-Amino-hexahydroazepin-1-yl- oder 4-Amino-hexahydroazepin-1-yl-Gruppe,

eine 3-Aminocyclohexyl-Gruppe oder

eine (2-Aminocyclohexyl)amino-Gruppe bedeuten,  
deren Isomere und Salze.

4. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

- (1) 1,3-Dimethyl-7-benzyl-8-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-xanthin,
- (2) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-xanthin, 5
- (3) 1,3-Dimethyl-7-benzyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (4) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(trans-2-amino-cyclohexyl)amino]-xanthin,
- (5) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (6) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(4-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (7) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(cis-2-amino-cyclohexyl)amino]-xanthin, 10
- (8) 1,3-Dimethyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (9) 1,3-Dimethyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (10) 1,3-Dimethyl-7-(2-thienylmethyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (11) 1,3-Dimethyl-7-(3-fluorbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (12) 1,3-Dimethyl-7-(2-fluorbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin, 15
- (13) 1,3-Dimethyl-7-(4-fluorbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (14) 1,3-Dimethyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (15) 1,3-Bis-(cyclopropylmethyl)-7-benzyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (16) (R)-1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (17) (S)-1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin, 20
- (18) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-hexahydroazepin-1-yl)-xanthin,
- (19) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(4-amino-hexahydroazepin-1-yl)-xanthin,
- (20) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(cis-3-amino-cyclohexyl)-xanthinhydrochlorid und
- (21) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-methylamino-piperidin-1-yl)-xanthin 25

und deren Salze.

5. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

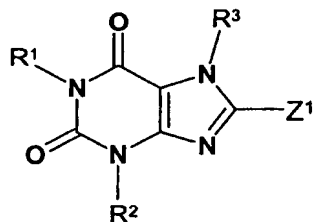
6. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 5 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln. 30

7. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 zu Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Arthritis, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet ist.

8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischen Weg eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird. 35

9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

- a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sup>4</sup> einer der in Anspruch 1 erwähnten, über ein Stickstoffatom mit dem Xanthingerüst verknüpften Reste ist eine Verbindung der allgemeinen Formel 40



( III ),

in der

R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind und

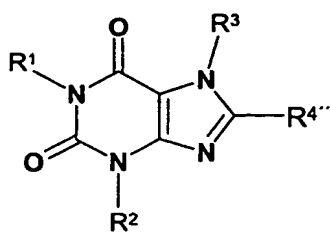
Z<sup>1</sup> eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy- oder Sulfonyloxygruppe wie ein Chlor- oder Bromatom, eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel 55

H-R<sup>4</sup>, (IV)

umgesetzt wird, in der

R<sup>4</sup> einen der für R<sup>4</sup> in den Ansprüchen 1 bis 4 definierten Reste darstellt, der über ein Stickstoffatom mit dem Xanthingerüst der allgemeinen Formel I verknüpft ist. 60

b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sup>4</sup> gemäß der eingangs erwähnten Definition eine Aminogruppe oder eine gegebenenfalls im Alkylteil substituierte Alkylaminogruppe enthält, eine Verbindung der allgemeinen Formel 65



(V),

entschützt, in der R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind und R<sup>4''</sup> eine N-tert.-Butyloxycarbonylaminogruppe oder eine N-tert.-Butyloxycarbonyl-N-alkylaminogruppe enthält, wobei der Alkylteil der N-tert.-Butyloxycarbonyl-N-alkylaminogruppe wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert substituiert sein kann.